**UNIVERSITÉ DE BORDEAUX**

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950-1951 - N° 122

# Sensibilité et Spécificité des ANTIGÈNES A BASE DE CARDIOLIPIDE utilisés pour les Réactions diagnostiques de la Syphilis DANS LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

**THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE**

présentée et soutenue publiquement le **Vendredi 27 Juillet 1951**

par

**JEAN BAUDRIT**

**Élève de l'École du Service de Santé Militaire**

**né à PONT-L'ABBÉ** (Charente-Maritime) **le 31 Mai 1924**

**Examinateurs de la Thèse**

MM. **JOULIA**, professeur ..... **Président**

**AUBERTIN**, professeur .... } **Juges**

**FONTAN**, professeur ..... } **Juges**

**LE COULANT**, agrégé .... } **Juges**

**BORDEAUX**

IMPRIMERIE G. TARIS

17, Rue des Bahutiers

**1951**

**UNIVERSITÉ DE BORDEAUX**

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950-1951 - N° 122

# Sensibilité et Spécificité des ANTIGÈNES A BASE DE CARDIOLIPIDE utilisés pour les Réactions diagnostiques de la Syphilis DANS LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

**THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE**

présentée et soutenue publiquement le **Vendredi 27 Juillet 1951**

par

**JEAN BAUDRIT**

**Élève de l'École du Service de Santé Militaire**

né à PONT-L'ABBÉ (Charente-Maritime) le 31 Mai 1924

Examinateurs de la Thèse :

- MM. JOULIA, professeur ..... Président
- AUBERTIN, professeur .... Juges
- FONTAN, professeur ..... Juges
- LE COULANT, agrégé .... Juges

# FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

**DOYEN HONORAIRE : M. DUPÉRIÉ**
**DOYEN : M. PORTMANN — ASSESSEUR : M. CHELLE**

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF

## PROFESSEURS :

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| *Clinique médicale* | DUPÉRIÉ | *Médecine expérimentale* | AUBERTIN. |
| *id.* | CREYX. | *Clinique ophtalmologique* | BEAUVIEUX. |
| *Clinique chirurgicale* | PAPIN | *Clinique chirurg. inf. et orthop.* | LOUBAT. |
| *id.* | MASSÉ. | *Clinique des maladies infectieuses.* | N... |
| *Clinique d'accouchements* | RIVIÈRE. | *Chimie biologique et médicale* | TAYEAU. |
| *Clinique gynécologique* | MAGENDIE. | *Physique méd. et pharmaceutique* | PIFFAULT. |
| *Anatomie pathol. et micros. clin.* | DE GRAILLY. | *Méd. col. et clin. mal exotiques* | BONNIN. |
| *Anatomie* | VILLEMIN. | *Clin. malad. cutanées et syphilit.* | JOULIA. |
| *Anatomie générale et histologie* | MAYER. | *Clin. des mal. des voies urinaires.* | DARGET. |
| *Hygiène et clin. de la tuberculose* | PIÉCHAUD. | *Clin. mal. nerveuses et mentales* | DELMAS-MARSALET |
| *Médecine légale et méd. du travail.* | DERVILLÉE. | *Clin. d'oto-rhino-laryngologie* | PORTMANN. |
| *Electroradiol. et clin. d'élec. médic.* | REBOUL. | *Toxicologie et hygiène appliquée* | CASTAGNOU. |
| *Chimie* | CHELLE. | *Clinique odonto-stomatologique* | DUBECQ. |
| *Matière médicale* | GOLSE. | *Botanique et cryptogamie* | GIRARD. |
| *Pharmacie* | VITTE. | *Thérapeutique* | BROUSTET |
| *Physiologie* | FABRE. | | |
| *Clin. méd. des malad. des enfants* | FONTAN. | | |
| *Zoologie et parasitologie* | SIGALAS. | | |

**PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :** M. MESNARD (Pharmacie),

## PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), DUFOUR (Anatomie),
Physique pharmaceutique ..... M. BLANQUET

## MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| *Parasitologie* | PAUTRIZEL | *Pharmacie* (1re Section) | R. GOLSE. |
| *Physiologie* | Mlle ROUGIER. | *Pharmacie* (2e Section) | MASQUELIER. |
| *Bactériologie* | MOUSTARDIER. | *Pharmacie* (3 Section) | CAZAUX. |

## AGRÉGÉS EN EXERCICE :

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| *Médecine générale* | SARIC. | *Ophtalmologie* | BESSIÈRE. |
| *id.* | DUBARRY. | *Oto-rhino-laryngologie* | DESPONS. |
| *id.* | F.-J. TRAISSAC. | *Dermatologie et syphiligraphie* | LE COULANT. |
| *id.* | BERGOUIGNAN | *Pédiatrie et puériculture* | VERGER. |
| *id.* | LENG-LÉVY. | *Médecine légale et méd. du travail.* | L'ÉPÉE. |
| *Chirurgie générale* | POUYANNE. | *Electro-radiologie* | LACHAPÈLE. |
| *id.* | LAUMONNIER. | *Odonto-stomatologie* | MARONNEAUD. |
| *id.* | CHAVANNAZ. | *Urologie* | LANGE. |
| *Obstétrique* | MAHON | | |
| *id.* | CHASTRUSSE. | | |

## COURS COMPLÉMENTAIRES :

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| *Médecine opératoire* | DUFOUR. | *Pharmacie galénique* | MESNARD. |
| *Accouchements* | CHASTRUSSE. | *Organographie et physiol. végétale* | TEMPÈRE. |
| *Puériculture* | VERGER. | *Chimie biologique* | NEUZIL. |
| *id.* | PÉRY | *Pathologie chirurgicale* | LAUMONIER. |
| *Législation pharmaceutique* | POPLAWSKI. | *id.* | VILLAR. |
| *idi* | COUSTOU. | *Zoologie pharmaceutique* | BAILENGER. |
| *Anatomie* | RIGAUD. | *Hydrologie pharmaceutique* | CAZAUX. |
| *Chimie minérale* | BABIN. | | |
| *Cryptogamie* | LAUBIE. | | |

*Le Secrétaire de la Faculté :* ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA MERE

---

A MON PERE

---

A MA FEMME

---

A MA SŒUR

A Monsieur LE MEDECIN-GENERAL R. DEBENEDETTI
*Directeur du Service de Santé de la IV^e^ Région Militaire*
*Médecin des Hôpitaux Militaires*
*Membre correspondant National*
*de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*
*Membre de la Société Française de Tuberculose*

---

A Monsieur le MEDECIN-GENERAL
DIRECTEUR DE L'ECOLE DU SERVICE DE
SANTE MILITAIRE

---

A NOS MAITRES DES FACULTES DE MEDECINE
DE LYON ET DE BORDEAUX

A Monsieur LE DOCTEUR R. PAUTRIZEL

*Maître de Conférence agrégée*

*Docteur es-sciences*

*Chef de laboratoire au centre*

*de prophylaxie anti-vénérienne*

*Croix de Guerre*

Qui nous a inspiré ce travail et, dont les conseils nous ont été très précieux. Auprès de lui nous avons trouvé l'accueil le plus encourageant.

Qu'il veuille bien trouver ici, l'expression de notre profonde gratitude.

A Monsieur LE MEDECIN-CAPITAINE
GRENIER DE CARDENAL
*Chef du laboratoire de l'Hôpital Militaire R. Picqué*

En témoignage de reconnaissance pour la bienveillance et les conseils qu'il nous a prodigués pour l'élaboration de ce travail.
Nous lui adressons nos sentiments les plus respectueux.

---

A Monsieur LE DOCTEUR DULONG DE ROSNAY
*Ex-Chef de Clinique à l'Hôpital des Maladies infectieuses*
*Chef de laboratoire à la Sécurité Sociale*

Qui nous a permis d'obtenir par son laboratoire des L.C.R. Nous le prions d'accepter nos remerciements et l'expression de notre profond respect.

---

A Monsieur LE DOCTEUR COLLIER
*Interne de l'Hôpital Psychiâtrique de Château Picon*

Pour l'amabilité avec laquelle il nous a fait tenir des observations du plus haut intérêt.
Qu'il reçoive ici nos remerciements et l'expression de notre reconnaissance.

A NOS JUGES :

Monsieur LE PROFESSEUR AGREGE LE COULANT
*Médecin Dermato-Vénérologiste des Hôpitaux*
*Officier d'Académie*

---

Monsieur LE PROFESSEUR FONTAN
*Professeur de Clinique Médicale des Maladies des Enfants*
*Médecin des Hôpitaux*
*Officier de l'Instruction Publique*

---

Monsieur LE PROFESSEUR E. AUBERTIN
*Professeur de Médecine Expérimentale*
*Médecin des Hôpitaux*
*Officier de l'Instruction Publique*
*Chevalier de l'Ordre de la Santé Publique*

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur LE PROFESSEUR JOULIA

*Professeur de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques*
*Chevalier de la Légion d'Honneur*
*Officier de l'Instruction Publique*

Que nous remercions du très grand honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider cette thèse.

Nous le prions de trouver ici notre témoignage de reconnaissance et de profond respect.

# INTRODUCTION

L'objectivation de l'infection syphilitique est le souci qui, depuis longtemps déjà, a guidé de nombreux chercheurs. La quantité importante des syphilis inapparentes à fait chercher ailleurs que dans les signes cliniques, la marque de l'invasion du tréponème. Après les découvertes successives faites sur les propriétés des humeurs, sur les réactions immunologiques, on s'est adressé tout naturellement à la sérologie pour détecter cette infection. Mais le problème n'en était pas pour autant résolu et dès lors commença une longue suite de recherches pour la mise au point d'une technique pratique et acceptable dans ses résultats.

On s'est adressé à peu près simultanément aux propriétés de fixation du complément et de floculation du sérum. On a démontré d'ailleurs par la suite que ces deux méthodes procédaient du même phénomène physique. Quoiqu'il en soit ces procédés semblent donner satisfaction et l'on s'est attaché surtout à les simplifier ou à les rendre plus pratiques (micro-réactions).

C'est surtout la question de la sensibilité et de la spécificité des réactions qui attire, actuellement, l'attention. Et ce problème tient sous sa dépendance en plus des méthodes de réaction elles-mêmes, la nature de l'antigène employé. Leur constitution a évolué et nous verrons le progrès que réalise actuellement l'emploi d'antigènes à base de cardiolipide (1).

(1) On voit utilisé indifféremment dans la littérature le terme de cardiolipide ou de cardiolipine. La première dénomination est plus conforme à la terminologie chimique internationale puisqu'il n'entre pas de base azotée dans ce corps qui est un phospholipide.

## Evolution des techniques de sérodiagnostic de la syphilis jusqu'à l'emploi des antigènes cardiolipidiques

Les premiers fondements du sérodiagnostic de la syphilis furent établis par WASSERMANN, NEISSER et BRUCK, en 1906. Ils utilisèrent le phénomène constaté par BORDET et GENGOU, en 1901, au sujet de la fixation du complément dans les sérums de malades atteints de maladies infectieuses. Cette réaction avait pour but de mettre en évidence les anticorps fabriqués à la suite de l'inoculation syphilitique.

WASSERMANN utilisait comme antigène des extraits aqueux de tissus riches en tréponèmes : chancres ou papules syphilitiques, foie de fœtus hédéro-syphilitiques. Mais LEVADITI et MARIE soulevèrent une objection contre la théorie antigène-anticorps que proposait WASSERMANN. En effet, il constatèrent que les extraits de foie syphilitique pouvaient être remplacés par des extraits de foie normal ou par des sels biliaires, et, que d'autre part, le liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux, quoique riche en sensibilisatrice, n'était nullement tréponémicide. Avec YAMAMOUCHI, LEVADITI démontra en outre, que les extraits aqueux pouvaient être remplacés par des extraits alcooliques en suspension dans l'eau et que les substances actives de l'antigène de WASSERMANN, à la différence des antigènes microbiens véritables, étaient de nature lipidique et non protoplasmique.

Dès lors, la *Réaction de Wassermann* qui avait été conçue suivant des données physiologiques précises s'avérait d'une autre nature. Elle fut alors considérée comme une réaction colloïdale; le sérum (et le liquide céphalo-rachidien) des syphilitiques contenant dans ses globulines un an-

ticorps : la *réagine* qui forme avec les suspensions colloïdales de lipoïdes organiques (extraits alcooliques de tissus animaux) un complexe ayant la propriété de fixer le complément. Le complément n'est donc plus libre pour permettre l'hémolyse dans le deuxième temps de la réaction. Cette dernière théorie a prévalue pendant un certain temps.

Malgré ces critiques, la *Réaction de Wassermann* fut confirmée par l'expérience clinique. Les résultats obtenus furent suffisamment satisfaisants pour que son emploi se généralisât rapidement.

Actuellement, on en revient à la conception de Wassermann, qui fait intervenir une réaction immunologique antigène-anticorps à l'exclusion de toute hypothèse relative à un état colloïdal spécial du sérum de syphilitique.

Ainsi, sur la base de cette *réaction de déviation du complément* se succéda toute une série de techniques nouvelles qui apportaient les unes ou les autres des améliorations à la méthode primitive.

C'est ainsi que dans les réactions au *sérum chauffé*, Desmoulières utilisa comme antigène un extrait de foie humain sensibilisé par le cholestérol. Calmette et Massol mirent au point une technique caractérisée par une petite dose initiale d'alexine compensée par une hémolysine très active et par une dose moindre de globules rouges. Jacobsthal effectuait le premier temps non à 37°, mais à la glacière à + 4°, température optima pour la fixation du complément. Harrisson-Wyler en utilisant un antigène humain cholestérolé n'employaient qu'une faible quantité de sérum. Sordelli-Miravent avec leur antigène à deux dilutions extrêmes (1/20e et 1/100e) laissaient une grande marge de sensibilité. Debains (1933), ne faisant agir qu'une dose très réduite de sérum effectuait le premier temps à froid. Demanche (1934) utilisait deux antigènes, l'un simple, l'autre cholestérolé à deux taux beaucoup plus faibles qu'habituellement (1/200e) qui fixait ainsi exactement l'activité

globale du système hémolytique. KOLMER, de 1935 à 1940, perfectionna la technique à froid utilisant de plus grandes quantités de sérum et une formule nouvelle d'antigène enrichie par l'addition de lipides insolubles dans l'acétone et provenant de l'extrait éthéré de poudre de cœur de bœuf.

D'autres réactions basées sur le même principe, mais utilisant le *sérum frais* virent le jour parallèlement aux précédentes : telle la *Réaction de Hecht* qui consiste simplement à mettre un sérum suspect et l'antigène en présence l'un de l'autre pendant une heure à 37° et à ajouter ensuite des globules de mouton. MUTERMILCH a apporté un perfectionnement à cette réaction initiale en déterminant l'index hémolytique du sérum. Ce qui permet de découvrir les « sérums empêchants » avec lesquels la réaction de HECHT normale est impossible. D'autres améliorations ont donné à la *réaction de Hecht* une rigueur plus grande : *Procédé de Ronchèse* qui élimine l'hémolysine anti-mouton naturelle trop variable; *Procédé de Debains* qui ajoute du complément de cobaye et un système hémolytique anti-humain.

Vers la même époque une autre technique de séro-diagnostic de la syphilis était découverte.

KLAUS, en 1897, puis NICOLLE et BORDET, avaient mis en évidence que les anti-sérums ont la propriété de *floculer* en présence des antigènes microbiens ou protéiniques correspondants. MICHAELIS eut le premier, en 1907, l'idée de chercher si les sérums syphilitiques floculaient également au contact des antigènes qu'on utilisait alors pour la réaction de WASSERMANN. FORNET et SCHERESCHEWSKY (1907), JACOBSTHAL (1909). TERNUCHI et TOYODA (1910), BRUCK et HIDAKA (1911), réussirent dans certains cas à provoquer cette floculation et donnèrent des règles pour la préparation de l'antigène, mais leurs expériences restèrent à l'état de curiosités de laboratoire.

Ce n'est qu'en 1917-1918, que la floculation entra dans le

domaine pratique, grâce aux travaux poursuivis simultanément en Allemagne par MEINICKE et par SACHS et GEORGI, en France par Arthur VERNES. Depuis cette époque les réactions de floculation se sont rapidement perfectionnées. La *Réaction de Vernes* au péréthynol, avec échelle des résultats graduée de 0 à 150, a acquis une plus grande sensibilité, mais demande un matériel perfectionné et coûteux. La *Réaction de Meinicke M.K.R. II* (clarification) a avantageusement remplacé les *Réactions de Meinicke D.M.* et de *Meinicke T.R.* (opacification). Elle utilise comme antigène un extrait de cœur de bœuf renforcé par une teinture de Tolu et coloré au bleu. La *Réaction de Kahn* par sa simplicité, sa rapidité et sa sensibilité, occupe la première place parmi les réactions de floculation. L'antigène est un extrait de cœur de bœuf concentré et cholestérolé. A côté de cette *Réaction de Kahn standard* habituelle, existe une réaction de *Kahn présomptif*, plus sensible et qui ne peut-être qu'une réaction auxiliaire. Elle utilise un antigène sensibilisé.

A ces réactions sont venues s'en ajouter d'autres, ayant chacune leur avantage propre. La *Réaction de conglomération de Müller* dont la floculation se fait, non sous forme d'un précipité, mais d'un conglomérat. D'une grande valeur, plus sensible que les autres réactions et d'une spécificité égale, elle est d'une technique assez délicate et d'une interprétation parfois difficile.

La *Réaction de Hinton* est d'une très grande sensibilité, mais d'une spécificité moins rigoureuse.

La *Réaction de Eagle* possède une grande sensibilité et une bonne spécificité.

Enfin tout récemment, on s'est attaché, pour généraliser l'emploi des méthodes séro-diagnostiques, à simplifier la technique du prélèvement et à faire le diagnostic de la syphilis sur quelques gouttes de sang seulement. Ce sont les *micro-réactions* qui se pratiquent aussi bien sur sang frais que sur sang sec.

1° MICRO-REACTIONS SUR SANG FRAIS :

La *Réaction de Kline* (qui peut se faire aussi sous forme de macro-réaction) est une réaction microscopique de précipitation sur lames, effectuée avec une goutte de sérum inactivé ou de sang défibriné. Elle a une grande sensibilité et une spécificité actuellement bien éprouvée.

La *Réaction de Mazzini* est une modification de la réaction de Kline. L'antigène est à base de poudre musculaire de bœuf et de poudre de jaune d'œuf.

La *Réaction de Ide* est d'une simplicité extrême : elle se pratique avec une goutte de sang total dilué avec l'antigène sur une lame creuse. Mais la lecture faite immédiatement au microscope en est difficile, donnant lieu à de nombreux résultats douteux.

2° MICTO-REACTIONS SUR SANG SEC :

La *Réaction de Meinicke sur sang desséché* est une des micro-réactions les plus pratiques, bien que la lecture soit parfois difficile. Deux techniques sont utilisables :

— goutte de sang séchée sur lame (*Réaction de Chediak*) ;

— goutte de sang absorbée sur papier filtre (*Réaction de Ko-Da-Guo*).

La *Réaction de Wassermann sur sang desséché* (*micro-réaction de Demanche*) semble d'une plus grande spécificité, mais s'avère d'une sensibilité inférieure aux autres techniques. Le sang est recueilli sur papier filtre.

Le but actuel des recherches sérologiques est d'obtenir un antigène strictement *spécifique* de la syphilis et ayant une *sensibilité* permettant de détecter une très faible quantité de réagines dans les humeurs. D'autre part, il serait souhaitable d'adopter des antigènes qui aient une activité sérologique constante et qui soient accessibles et admis par tous: cette question de la *standardisation* n'est pas la moindre.

Jusqu'à présent on n'a pas trouvé d'antigènes spécifiques du tréponème pâle qui puisse être employé dans la prati-

que courante. L'utilisation des lipoïdes comme antigènes remonte presque aux débuts de la sérologie de la syphilis. Ces lipoïdes sont extraits d'organes d'animaux sains. Cependant, s'ils ne peuvent atteindre la spécificité élevée et multiple des albumines, ils s'en rapprochent. Il est évident qu'il serait préférable de procéder comme pour les autres maladies où les antigènes sont obtenus par culture et extraction massive des agents pathogènes. On ne peut s'adresser à ces méthodes actuellement pour le tréponème pâle en raison des grosses difficultés que présente sa culture.

Pourquoi du reste ces substances anti-lipoïdiques qu'on appelle *réagines syphilitiques,* apparaissent-elles dans les humeurs. C'est une question qui a été longuement débattue. Aussi certains auteurs ont nié le fondement immunologique de ces réactions, étant donné que l'antigène utilisé n'était pas tiré d'un organisme parasité et ne pouvait donc prétendre à la spécificité. Cette théorie qui a prévalu pendant un certain temps, tombe en désuétude au profit de l'ancienne hypothèse de Wassermann, qui met en jeu une réaction proprement immunologique en l'occurence l'organisme fabriquant des anticorps ou *réagines syphilitiques* capables d'être détectées par des réactions appropriées.

On employait donc pour antigène dans le séro-diagnostic de la syphilis des extraits alcooliques de tissu de cœur de bœuf. Mais la préparation et la standardisation de ces antigènes se sont heurtées à des difficultés considérables du fait que les extraits renferment un mélange très complexe de lipides.

Actuellement de grands progrès ont été faits en ce qui concerne l'amélioration de l'antigène. Mary Pangborn (32 à 37), en isolant la « *Cardiolipine* » à partir du cœur de bœuf et en mettant au point une méthode de purification de la lécithine, a, durant ces dernières années, apporté la contribution la plus importante au perfectionnement du séro-diagnostic de la syphilis. Plusieurs savants, Harris et Port-

NOY (11) HARRIS, ROSENBERG et REIDEL (13), KLINE (20), BROWN (2), les MALTANER (29), KAHN (17). KOLMER (23) et MAZZINI, ont décrit la préparation d'antigènes à base de cardiolipide destinés à diverses réactions de fixation du complément, ainsi qu'à des épreuves de macro et de micro-floculation. « L'*Army Medical School* » a adapté avec succès un antigène à base de cardiolipine, destiné à une réaction de micro-floculation sur lame pour le séro-diagnostic de la syphilis dont la sensibilité est supérieure à celle obtenue par les séro-réaction de KLINE, de MAZZINI, de HINTON, d'EAGLE et de KOLMER.

Voyons quelle fut l'évolution des recherches et des conceptions qui ont conduit à la découverte de ce nouvel antigène cardiolipidique.

Depuis longtemps, il était apparu que ce problème se trouverait simplifié si l'on parvenait à purifier le constituant actif des solutions antigéniques. Et les travaux effectués par de nombreux chercheurs, à cet effet, avaient montré que l'activité sérologique était liée aux phospholipides et, en particulier, à la lécithine. Il était donc logique de supposer qu'en purifiant, la lécithine brute, et en étudiant les fractions séparées au cours de la purification, on pourrait trouver dans ces dernières, la substance à laquelle est due l'activité sérologique des extraits. Mary PANGBORN orienta donc ses travaux dans ce sens. Mais lorsqu'elle essaya de procéder à cette purification, il se révéla bientôt évident que la question de l'antigène ne se bornait pas simplement à l'identification d'une seule substance active. La lécithine purifiée était inactive, et toutes les fractions obtenues par séparation de la lécithine se montraient également inactives à la condition d'avoir été convenablement débarrassées de lécithine. C'est seulement lorsque ces fractions se trouvaient à nouveau associées à de la lécithine purifiée inactive que l'on retrouvait l'activité sérologique caractéristique de l'extrait initial. Il était donc certain,

avant même que l'on ait isolé un nouveau constituant que l'activité sérologique dépendait nécessairement, non point d'une, mais de *deux substances* dont l'une était la *lécithine*. La deuxième substance, un phospholipide jusqu'alors inconnu, fut finalement isolé et purifié par Mary Pangborn qui lui donna le nom de *cardiolipine*.

Dès lors, le problème était d'obtenir ces deux substances sous forme suffisamment pure, d'une part, et de trouver la proportion optimum dans laquelle devait se combiner ces deux corps. A ces deux corps, d'ailleurs, est adjoint le *cholestérol*, comme dans la plupart des mélanges antigéniques utilisés jusqu'à présent. L'effet sensibilisant de cette dernière substance, qui avait déjà été observé dans les antigènes préparés sous forme d'extrait, s'est également révélé fort utile dans les antigènes purifiés. Sa purification, d'ailleurs, ne présente pas de grosses difficultés étant un corps cristallin.

Ainsi se trouve-t-on en présence d'un antigène à trois constituants : cardiolipide - lécithine - cholestérol. Quels sont-ils ? Comment les préparer et les assembler ?

Nous devons à Mary Pangborn, d'une part, mais aussi à M. Faure et Coulon (9), les recherches qui ont permis d'identifier et de préparer ces substances.

Le *Cholestérol* a une constitution bien connue et son extraction à l'état de pureté ne pose pas de problème particulier.

Le *Cardiolipide* est un acide phosphatidique complexe, c'est-à-dire un phospholipide ne contenant pas de base azotée, mais possédant certaines valeurs acides libres provenant des groupes d'acide phosphorique.

Cette substance donne donc des sels véritables et c'est sous la forme de sels qu'elle se présente dans les extraits de tissus. La méthode de purification se fonde sur la formation de sels de solubilité différente dans divers solvants organiques.

Il ressort des travaux de M. Pangborn (32 à 37), de Shulman à Cambridge, de Faure et Coulon (9) et de Rice et Osler (44), que le cardiolipide est un mélange de deux composés très étroitement apparentés. Est-ce à dire que l'on peut craindre une différence dans les propriétés antigéniques du cardiolipide selon que l'un ou l'autre des composés prédomine. Il n'en est rien. On assiste à une constance remarquable dans l'activité antigénique de lots différents, bien que le rapport phosphore-carbone puisse présenter des variations suffisamment importantes pour indiquer des différences considérables dans les proportions des deux constituants présumés. Donc, la duplicité de constitution du cardiolipide n'est pas un obstacle à la préparation d'antigènes standards.

La *Lécithine* est des trois constituants celui qui présente le plus de difficultés à isoler. Bien que ce corps soit connu et étudié depuis longtemps, sa purification a été beaucoup plus malaisée que celle du cardiolipide dont la découverte est récente. Aussitôt que nous disposerons d'une méthode parfaitement satisfaisante pour préparer de la lécithine uniformément pure, nous aurons résolu, sur le plan pratique le problème de la production d'un antigène standard.

Les lécithines naturelles ne constituent pas des entités chimiques définies, mais des mélanges d'homologues présentant différentes combinaisons d'acides gras d'où possibilité de variations selon les origines d'extraction.

De plus deux faits rendent particulièrement difficile sa purification :

— la lécithine donne un composé neutre qui ne se combine, ni avec les acides, ni avec les bases. Aussi est-on obligé d'utiliser sa propriété de donner un sel double ou complexe avec $Cd\,Cl_2$, dans l'impossibilité que l'on est de préparer tout un ensemble de sels véritables;

— d'autre part, la séparation des impuretés de la lécithi-

ne est rendue très difficile par la tendance marquée qu'a celle-ci de retenir d'autres substances en solution.

Aussi Mary Pangborn propose-t-elle d'extraire la lécithine d'une source unique : le jaune d'œuf, qui d'après elle présente plusieurs avantages dans la préparation d'une lécithine standard uniforme. En effet, la lécithine de cœur de bœuf s'est montrée très difficile à purifier de façon convenable en raison de la complexité du mélange de lipides qui est extrait en même temps qu'elle. Au contraire, avec le jaune d'œuf la purification est plus facile à réaliser; les impuretés y existent en beaucoup plus faible quantité. Il s'ensuit que non seulement la purification exige des opérations beaucoup moins nombreuses, mais les résultats obtenus avec des lots successifs sont beaucoup plus uniformes.

A présent que nous avons nos trois constituants, dans quelles proportions allons-nous les mélanger pour obtenir l'antigène idéal ?

Il a été nécessaire d'étudier avec grand soin les effets obtenus en faisant varier les proportions des trois constituants.

Les relations existant entre le cardiolipide, la lécithine et le cholestérol dans l'épreuve de fixation du complément, ont fait l'objet de recherches très attentives de la part du docteur et de Mrs Maltaner (29). Le cardiolipide et la lécithine ont tout d'abord été soumises à des épreuves distinctes. Employés seuls, ni l'un, ni l'autre n'ont manifesté d'activité notable, pas plus d'ailleurs, que les mélanges de cardiolipide et de cholestérol ou de lécithine et de cholestérol. En revanche, les mélanges de cardiolipe et de lécithine ont constitué des mélanges actifs.

Les recherches devaient donc porter sur deux points : tout d'abord, il fallait déterminer les proportions optima de cardiolipide et de lécithine, puis étudier l'effet résultant de l'addition de cholestérol en quantités variables. Le rapport lécithine / cardiolipide = 5/1 s'est révélé assez net-

tement optimum. C'est donc dans ce rapport qu'il conviendra d'utiliser ces deux constituants. L'addition de cholestérol permet d'employer une quantité beaucoup plus faible de cardiolipide et de lécithine. Il agirait en sensibilisant le mélange. Mary Pangborn donne la composition suivante de son antigène :

Cardiolipide : 0,0175 %
Lécithine : 0,0875 %
Cholestérol : 0.3 %

Dans les réactions de *fixation du complément*, l'antigène brut a été remplacé par l'antigène à base de cardiolipide, mais à tous autres égards, les procédés restent ce qu'ils étaient auparavant.

Dans les *réactions de floculation*, différents types de réactions ont été mis au point avec le concours de l'antigène cardiolipidique : réactions sur lames de microscope comme dans la méthode de Mazzini ou de Kline, réactions dans un tube comme dans la méthode de Kahn, et bien d'autres ont été ou sont envisagées. Il semble possible d'amener la sensibilité de ces réactions à n'importe quel niveau, en modifiant la formule antigénique et les conditions de la réaction. Mais le grand nombre d'épreuves concurrentes, qui se différencient à peine les unes des autres, devient gênant et il est souhaitable qu'un effort soit tenté en vue d'obtenir une uniformité dans les techniques.

Quelles sont les remarques que l'on peut relever sur l'emploi des antigènes purifiés à base de cardiolipide :

1° Les résultats dépendent du type de la réaction utilisée et de la composition de l'antigène. On ne saurait donc parler de la sensibilité et de la spécificité des antigènes à base de cardiolipide en tant que telles. Il n'en demeure pas moins vrai que la purification de l'antigène a accru la spécificité et la sensibilité de celui-ci.

2° Leur grand avantage réside dans le fait qu'il est possible de les obtenir à un degré sensiblement égal d'activité

antigénique, ce qui pourrait résoudre le problème de la standardisation si, d'autre part, on faisait un effort en vue d'unifier les techniques de floculation.

## Les méthodes de déviation du complément et de floculation employées dans le L. C. R.

Les réactions que nous venons de voir et qui s'appliquent au sérum, sont les mêmes qui serviront à mettre en évidence les globulines-anticorps spécifiques dans le liquide céphalo-rachidien. Cette recherche est capitale pour tout diagnostic de syphilis et en particulier pour déceler les atteintes méningées, méningo-vasculaires ou parenchymateuses. Elle est d'un grand secours surtout pour mettre en évidence les « neurosyphilis asymptomatiques » qui ne se manifestent par aucun signe clinique.

En effet, l'appréciation des symptômes cliniques, si tant est qu'ils existent, peut présenter certaines difficultés. L'irritabilité, la nervosité, l'insomnie, le défaut d'initiative, les troubles de la mémoire, peuvent s'être installés insidieusement et passer inaperçus au patient ou à son entourage. Quant aux signes d'examen physique, aucun n'est absolument spécifique : le signe pupillaire d'Argyll-Robertson peut-être constaté dans certaines complications du diabète sucré, dans l'encéphalite léthargique ,dans des cas d'alcoolisme, dans certaines tumeurs du cerveau, et il peut-être confondu avec le signe d'Adie. Le signe de Westphal est rencontré dans un grand nombre d'affections neurologiques. Certaines affections du cervelet entraînent la même hypotonie et la même ataxie que le tabès. Des erreurs de diagnostic peuvent encore se produire lorsqu'il s'agit de fractures spontanées analgésiques, d'atrophie optique, de modifications d'ordre mental , etc...

Dès lors, sur quoi se baser pour faire le diagnostic de neuro-syphilis ? Pour l'instant l'examen du liquide céphalo-rachidien semble donner les plus grandes garanties. Di-

verses recherches peuvent être faites dans le L.C.R. pour mettre en évidence l'infection syphilitique ou ce qu'il en reste.

Ces recherches peuvent porter sur les modifications des constantes physiologiques du milieu : quantité des éléments au millimètre cube, formule de ces éléments, albuminose, dosage des chlorures et du sucre.

D'autre part, on peut procéder à des réactions humorales qui presque toutes sont basées sur le phénomène de floculation. Ainsi, par exemple, peuvent être faites :

— la réaction au benjoin colloïdal de GUILLAIN-LAROCHE et LECHELLE qui donne des résultats de la plus grande valeur;

— la réaction à l'or de LANGE, modifiée par SICARD et HAGUENEAU;

— la réaction de TARGOWLA à l'élixir parégorique;

— la réaction de TAKATA-ARA dont le réactif est une solution de sublimé et de fuchsine en milieu alcalin;

— la réaction de DOGNON basée sur le pH d'une suspension de résine;

— enfin les réactions de déviation du complément et de floculation servant pour le sérum et adaptées au L.C.R. : WASSERMANN, MEINICKE, KAHN, KLINE, etc.., seules épreuves vraiment spécifiques de la syphilis.

Pour ne parler que des dernières qui nous intéressent seules, ici, on peut dire qu'elles ont subi la même évolution vers la sensibilité et la spécificité que celles effectuées dans le sérum. En effet les antigènes employés dans les réactions du sérum étant les mêmes que ceux utilisés pour le L.C.R., leurs perfectionnements s'appliquent aux uns comme aux autres.

Les techniques pour les réactions de B.W. dans le L.C.R. avec les *antigènes bruts* subissent quelques petites modifications du fait de la constitution spéciale du milieu. En effet, le L.C.R. ne contenant pas d'alexine, n'a pas besoin

d'être inactivé; de plus sa teneur en albumine étant beaucoup plus faible que celle du sérum sanguin, il faut pour obtenir des résultats comparables, en employer une beaucoup plus grande quantité, jusqu'à un centimètre cube. Il est bon parfois aussi de centrifuger ces albumines et de les concentrer en aspirant le plus possible le liquide surnageant à la pipette.

Les réactions faites à l'aide de ces antigènes ordinaires sont effectuées habituellement au moyen des méthodes suivantes :

1° Pour les réactions de déviation du complément :

*Réaction de Wassermann;*

*Réaction de Calmette-Massol;*

*Réaction de Harrisson-Wyler;*

*Réaction de Debains;*

*Réaction de Kolmer.*

2° Pour les réactions de floculation :

La plupart sont communes au sérum sanguin et au L.C.R. Elles emploient, d'ailleurs, toutes à peu près la même technique, seul l'antigène change.

*Réaction de Sachs-Georgi* au lentochol;

*Réaction de Vernes* au Perethynol;

*Réaction de Meinicke opacification* peu pratiquée.

*Réaction de Meinicke clarification* dont l'antigène est un extrait alcoolique de cœur de bœuf épuisé par l'éther et additionné de teinture de Tolu et coloré au bleu Victoria. L'exament du L.C.R. présente une technique un peu différente de celle appliquée au sérum dans ce cas.

*Réaction de Kahn* qui se pratique avec un extrait alcoolique au 1/5 de poudre de cœur de bœuf préalablement épuisé par l'éther, dans lequel on fait dissoudre 0 gr. 6 de cholestérol par 100 cc. Le principe de la réaction est le même que pour le sérum sanguin. Cependant seuls les L.C.R. très riches en réagines syphilitiques sont susceptibles de donner directement une réaction positive. Dans la

pratique courante, il faut concentrer préalablement leurs globulines qui sont vraisemblablement le support des réagines. On peut faire avec cette méthode une réaction quantitative. Il suffit de faire des dilutions de taux progressivement croissant du liquide à examiner. On cherche quelle est la dilution la plus étendue qui donne un résultat positif (+++) en présence de la dose usuelle d'antigène. Mais malgré tout on prend comme base, non pas le liquide normal, mais la *solution 10 fois concentrée* de ses globulines.

*Réactions de conglomération de Müller* (M.B.R. II et M. B.R. II bis) qui font partie des réactions à antigène cholestériné concentré. Déja Muller ne centrifuge plus le L. C.R. Il emploie seulement le procédé lent, normal. Le L. C.R. est inactivé comme pour le sérum et on ajoute un antigène « mûri » (chauffé à 55° au bain-marie). La M.B.R. II bis est assez spécifique, mais elle peut donner des résultats faussement positifs si on retarde tant soit peu la lecture. Aussi certains sérologistes lui préfèrent la M.B.R.II primitive qui diffère surtout dans le mode de préparation et d'utilisation de l'antigène.

*Réaction de Hinton* dans laquelle l'antigène est semblable à celui employé par Kahn. D'une extrême sensibilité dans le sérum, elle semble donner de moins bons résultats que le Wassermann dans le L.C.R.

*Réaction de Eagle* peut s'appliquer aussi au L.C.R. On emploie là encore, le même antigène que celui de Kahn mais plus concentré et additionné de cholestérol et de sitostéroï.

*Réaction de Kline* qui est celle des méthodes modernes qui a acquis la plus grande notoriété. L'antigène est préparé avec la poudre myocardique soumise à une série de purifications : réfrigération, filtration, évaporation, épuissement par l'acétone, ceci répété trois fois après quoi on la dissout dans 10 volumes d'alcool chaud. On utilise ensuite l'extrait sec. Pour le L.C.R. la méthode subit quel-

ques modifications. La sensibilité est peut-être plus grande que celle de KAHN, mais elle paraît moins spécifique, surtout dans sa modalité dite d'exclusion. La réaction s'effectue directement sur lames.

*Réaction de Mazzini :* est aussi une réaction microscopique de floculation sur lames. L'antigène est à base non seulement de poudre musculaire de bœuf, mais encore de poudre de jaune d'œuf. Il est renforcé par du cholestérol. Cette réaction est également applicable au L.C.R. avec quelques modifications. On dépose à l'intérieur d'un anneau de paraffine 0,01 cc. d'acide acétique à 6 gr. 100 et 0,1 cc. de L.C.R. qu'on mélange. On ajoute ensuite 1 goutte de suspension d'antigène.

*V.D.R.L. Test* (Venereal Disease Research Laboratory). La technique est analogue à celle de Kline et le réactif est composé d'un antigène qui est une solution alcoolique de *cardiolipide* à 0,03 pour 100 et de cholestérol à 0,3 p. 100 auquel est additionné de la lécithine en quantité suffisante. Cet antigène s'emploie avec une solution tampon. Cette technique, une des dernières nées a été conçue pour être pratiquée avec un antigène cardiolipidique. Dans le L.C.R. la réaction s'effectue non plus sur lame, mais en tubes, en utilisant une suspension antigénique dans laquelle entre une partie de solution de chlorure de sodium. Sinon pour le reste, la méthode est la même.

*Actuellement on peut pratiquer toutes les réactions précédentes en remplaçant l'antigène brut par l'antigène cardiolipidique.*

Si les réactions à l'antigène brut dont nous venons de parler demandaient, plus ou moins, une concentration du L.C.R., *l'antigène cardiolipidique* permet d'obtenir avec les mêmes méthodes, des résultats plus précis et en particulier des *dosages de réagines* qu'il était impossible ou difficile d'obtenir auparavant. En effet, non seulement la sensibilité des nouveaux antigènes n'oblige plus à une

concentration préalable du liquide, mais même il nous est permis par des dilutions progressives de pratiquer des *recherches quantitatives.*

Pour effectuer les dosages quantitatifs l'un des procédés consiste à diluer le liquide au moyen de sérum physiologique, tamponné de préférence, dans les proportions croissantes. C'est ainsi que l'on essaye successivement des dilutions à la 1/2, puis au 1/4, au 1/8, au 1/16, etc.. On procède à chaque étape à des réactions qualitatives de floculation ou de fixation du complément et l'on note la dilution la plus élevée où se produit une réaction positive. On en déduit ainsi le titre en réagines du L.C.R.

Une autre méthode permet aussi de titrer le L.C.R. Elle consiste non plus à diluer le liquide, mais à faire varier la quantité du complément. Ce procédé s'appliquant particulièrement aux tests basés sur la fixation du complément.

Ces réactions quantitatives obtenues grâce aux antigènes cadiolipidiques sont de la plus haute importance pour déterminer l'évolution de la maladie, en particulier après le traitement. En effet, on constate que la positivité des réactions se maintient encore longtemps après la fin du traitement. C'est que les anticorps mobiles ne sont pas obligatoirement liés à la présence ou à l'absence des spirochètes dans les tissus, ni à la puissance de défense tissulaire. D'autre part, on admet que « l'organisme conserve longtemps le souvenir de l'imprégnation antigénique et continue à élaborer et à libérer la globuline anticorps » (Pautrizel 38)

Dès lors, comment déterminer les récidives par suite de multiplication nouvelle des parasites, ou la réinoculation du malade ? C'est aux analyses quantitatives que l'on s'adressera pour résoudre ces questions.

En effet, la persistance des réagines dans les liquides de l'organisme, même assez longtemps après la fin du traitement ne permet pas d'affirmer que l'infection est toujours en évolution. Seule la quantité de réagines, si elle se main-

tient à un taux élevé ou encore si elle croît, peut faire poser le diagnostic d'évolution de la maladie. A l'inverse, on constate que si le malade est soustrait à l'action de l'antigène syphilitique sa « capacité de production » de globulines anticorps diminue. Donc comme le recommandent Joulia et Laporte : « seule l'étude quantitative dans le temps peut permettre de tirer des conclusions sur l'existence et la marche d'une infection active ».

Un autre intérêt de cette méthode, en dehors de la surveillance sérologique qu'elle permet, consiste à déceler les fausses réactions positives. En effet, bien que l'antigène soit d'une spécificité accrue, il n'élimine pas encore complètement les possibilités de fausses réactions positives. Mais à présent il suffit de suivre le taux des anticorps qui, s'il s'agit d'une autre affection que la syphilis, ne tarde pas à baisser. Cette méthode semble actuellement la meilleure avant que l'on pratique couramment le « test d'immobilisation » de Nelson et Mayer qui n'est pas entré dans le domaine courant pour l'instant.

Si l'on songe qu'il n'y a pas longtemps encore cette étude nous était très difficile, sinon impossible, on peut juger du réel progrès qu'a apporté la découverte et l'utilisation des antigènes à base de cardiolipide.

## Les faux résultats constatés avec les antigènes bruts dans le L. C. R.

Si l'on considère les moyens nouveaux que nous avons en notre possession, on est en droit de faire le point sur les avantages qu'ils nous procurent, au point de vue clinique. Nous ne pouvons mieux mettre en valeur le bénéfice qu'ils nous apportent qu'en évoquant la somme des résultats abherrants auquel a donné lieu l'emploi des antigènes bruts et en montrant par contre avec des observations récentes quelles sont les limites de spécificité et de sensibilité que l'on atteint à présent.

Dans les conditions antérieures pour la réalisation des réactions diagnostiques dans la syphilis, on a pu constater des négativités alors même que la syphilis était évidente cliniquement. Il s'agit des *fausses réactions négatives*. Dans ces cas, encore assez nombreux, le sérum contenait si peu de réagines que la réaction spéciale utilisée ne permettait pas d'en déceler la présence.

De telles discordances s'observaient chez des malades atteints de syphilis primaire, après l'apparition de la lésion primaire. Cependant, on avait déjà constaté que si l'on pratiquait des réactions très sensibles on pouvait obtenir une réaction positive quelques jours après l'apparition du chancre. Donc, la fréquence d'une syphilis primaire séro-négative dépend non seulement du temps qui s'est écoulé depuis l'infection, mais aussi de la sensibilité de la réaction utilisée.

Il n'était pas rare aussi de constater que des malades atteints d'une syphilis de l'aorte donnent des séro-réactions négatives. Certains des travaux publiés signalent que la fréquence des cas de syphilis cardio-vasculaires et de neuro-

syphilis séro-négatives atteint jusqu'à 40 pour 100. Ce haut degré de fréquence tient au fait que les réactions utilisées pour ces examens étaient relativement peu sensibles.

On a cherché à expliquer ces résultats au moyen de facteurs techniques ou biologiques. On pourrait entre autre rendre responsable :

1° une quantité minime d'anticorps qui ne peut-être décelée par les réactions de sensibilité courante comme nous l'avons déjà signalé;

2° la présence d'une trop forte quantité d'anticorps de nature à produire de fausses réactions négatives de zone;

3° l'emploi de sérum frais contenant une quantité considérable de substance inhibitrice thermolabile;

4° la présence d'une substance inhibitrice thermostable dans la fraction d'albumine du sérum; ces deux derniers facteurs ayant peu de chance d'intervenir dans le L.C.R.;

5° mais ce que l'on peut imputer à priori, c'est l'emploi de séro-réactions d'un faible degré de sensibilité. C'est pourquoi lorsque l'on utilise les réactions plus sensibles, la fréquence des réactions négatives diminue notablement. C'est ce que l'on a constaté avec les nouvelles techniques et les antigènes cardiolipidiques. Toutefois, même avec les réactions les plus sensibles dont nous disposons aujourd'hui, nous devons nous méfier et prendre garde à des résultats faussement négatifs. La meilleure garantie consiste à répéter les examens.

De même, que nous constatons des résultats négatifs dans la syphilis, de même nous voyons des résultats positifs au cours d'affections autres que la syphilis. Ce sont les *fausses réactions positives*, qui ont donné lieu à de nombreuses études et dont on cherche à expliquer, sinon à éviter la production.

On peut ici, encore attribuer ces erreurs à des facteurs de caractère technique ou biologique. Techniques, elles sont dues :

1° à des erreurs dans le prélèvement ou l'étiquetage des spécimens;

2° à l'utilisation d'échantillons de sangs altérés ou hémolysés;

3° à des erreurs dans l'exécution des séro-réactions;

4° à l'emploi de produits ou de réactifs défectueux;

5° à des erreurs dans la notation ou le relevé des résultats définitifs.

Quant aux facteurs de caractère biologique, plusieurs théories ont été envisagées à ce sujet :

1° Mise en liberté de corps lipidiques dans le L.C.R. due à une désintégration importante du parenchyme nerveux pour Mac Carthy;

2° Blumberg fait intervenir une réaction cellulaire;

3° D'autres avancent l'hypothèse d'une augmentation du taux des protéines. C'est ainsi que pour Rizzo (46), la positivité apparaîtrait lorsque le taux des protéines totales du L.C.R. atteindrait un certain seuil. En réalité, la positivité des réactions syphilitiques serait en rapport uniquement avec le groupe des protéines apparentées aux globulines.

En fait, « nous savons que la réagine syphilitique n'est pas un anticorps absolument spécifique. Il s'agit d'une substance de nature protéidique que l'on a pu caractériser comme une globuline dont la vitesse de migration est intermédiaire entre celle des $\beta$ et des $\gamma$ globulines. On ne connait pas encore parfaitement le mécanisme intime de l'élaboration de cette globuline anticorps, mais on admet qu'elle est sous la dépendance d'un déséquilibre humoral physico-chimique. Ce déséquilibre humoral est surtout réalisé par la syphilis, mais il peut apparaître également au cours d'autres affections » (Janbon, Moustardier, Bertrand et Salvaing, 14 bis).

C'est ainsi que dans les tumeurs médullaires, dans les compressions non cancéreuses, le L.C.R. présenterait sou-

vent un B.W. positif, surtout s'il y a un liquide xanthochromique (Clovis Vincent).

Il en est de même après injection d'eau, de sérum ou de médicaments dans le L.C.R., car il se produit une réaction méningée aseptique avec production d'albumine.

Dans la trypanosomiase, des B.W. positifs ont été signalés (Gaucher, Paris et Sabareanu).

En 1918, un auteur allemand. Zadek (52) a observé cinq malades atteints de méningite aiguë, dont le L.C.R. donnait des *réactions de Wassermann* positives, alors que ces mêmes réactions étaient négatives dans le sang. D'autres dissociations semblables entre les réactions du sang et du L. C.R. sont mentionnées (Zange, Kronfeld, Eicke, Lesser et Stern, Pagliari). Il s'agissait là encore, de méningites aiguës à pyogènes banaux ou de méningites tuberculeuses.

Des réactions semblables ont été signalées par Schaffle et Reisenberg (47) dans des cas de tuberculose pulmonaire, dont cinq présentaient une méningite bactériologiquement contrôlée. Ces mêmes auteurs signalent des cas semblables constatés par Assman, Eskuchen et par Pilotti (39).

Le B.W. s'est aussi trouvé positif dans certaines affections neurologiques (poliomyélite antérieure aiguë, encéphalite épidémique, tumeurs cérébrales) comme le signale Malcolm (28). Mais alors que les réactions étaient positives avec l'antigène de Bordet, elles se trouvaient négatives avec l'antigène cholestérolé de Kolmer. Ce qui montre bien la part que joue l'antigène.

En 1921, Guillain, Laroche et Lechelle, dans leur étude consacré à la réaction du benjoin colloïdal au cours de la méningite tuberculeuse, signalent de semblables phénomènes. Deux de leurs malades présentant un benjoin colloïdal qui ne précipitait pas dans la zone spécifique, avaient une réaction de B.W. positive dans leur L.C.R. riche en bacilles de Koch.

Par la suite Janbon, Moustardier, Bertrand et Salvaing

(14 bis), se sont attachés aux cas où les réactions de Bordet-Wassermann devenaient positives dans le L.C.R. au cours du traitement par la streptomycine, notamment dans les tuberculoses méningées. Ils ont cherché par adjonction de streptomycine in vitro dans des L.C.R. pathologiques à démontrer l'influence de cet antibiotique dans le virage des réactions de B.W., sur une quarantaine de malades. Sur ces quarante malades, les réactions ont été positives dans près de la moitié des cas. Voyons rapidement les résultats de leur étude pour nous faire une idée des conditions dans lesquelles les réactions se sont trouvées positives.

« Les réactions de Bordet-Wassermann ont été faite avec l'antigène lipoïdique et avec l'antigène cholestériné de Debains, d'abord dans le L.C.R. pur à titre de vérification, ensuite après adjonction de quantités croissantes d'antibiotique, allant de 5 à 100 ou 500 γ ». Les auteurs classent leurs malades en deux grandes catégories : les non tuberculeux et les tuberculeux.

1° *Chez les non tuberculeux :*

*a*) ceux dont l'affection n'a pas de participation méningée (diabète, fièvre typhoïde); ceux-là ont un B.W. négatif quelle que soit la quantité d'antibiotique ajoutée;

*b*) ceux chez lesquels existe une réaction méningée telle que dans une maladie de Heine-Mèdin, une acrodynie, une névraxite à virus, et trois méningites autonomes (à pneumocoques, à méningocoques et ourlienne) : « l'adjonction de streptomycine a modifié les réactions primitivement négatives en faisant apparaître un retard d'hémolyse, par conséquent un début de fausse positivité.

2° *Chez les tuberculeux.* Ceux-ci peuvent être groupés en trois catégories :

*a*) Tuberculose extra-méningée : à propos de deux cas observés, l'un, tuberculose ileo-cœcale à conservé son B.W. négatif malgré l'adjonction de streptomycine, l'autre, primo-infection avec « méningisme » sans modifications bio-

logiques du L.C.R. a eu un retard d'hémolyse avec 100 γ.

*b*) Tuberculose méningée avant et après traitement à la streptomycine :

— avant traitement. Les auteurs ont examiné deux malades mais disent-ils leurs « résultats ont été malheureusement faussés par l'existence de réactions de WASSERMANN positives d'emblée sans adjonction d'antibiotique ». Cependant il est intéressant, pour nous, de constater cette positivité obtenue avec l'antigène de CALMETTE-MASSOL, ces réactions entrant tout à fait dans le cadre des « fausses positives ». D'ailleurs l'adjonction d'antibiotique a provoqué une forte accentuation de la positivité;

— après traitement. Les échantillons provenaient, ici, des sujets dont les réactions étaient demeurées négatives. « Nous avons alors observé, en présence de streptomycine ajoutée in vitro, des retards d'hémolyse sans positivité franche » dans trois cas alors que dans trois autres, le B.W. est resté négatif.

Il est à signaler qu'au cours des traitements streptomyciniques par seule voie générale, aucun des tuberculeux examinés n'a présenté de réactions positives.

Au cours de cette étude, JANBON, MOUSTARDIER, BERTRAND et SALVAING tirent les conclusions suivantes qui nous intéressent à plus d'un titre :

1° Trois facteurs paraissent susceptibles de provoquer ou du moins de favoriser l'apparition de réactions de WASSERMANN positives dans le L.C.R., ce sont :

*a*) la tuberculose méningée puisqu'avant tout traitement les malades qui en sont atteints peuvent, en petit nombre certes, présenter de telles réactions;

*b*) l'inflammation méningée la plus banale; les observations éparses dans la littérature en fournissent la preuve : réactions positives dans les méningites à pyogènes (ZADEK (52), HAUPTMANN, KAFKA, DEL FRADE et SELLEK AZZI); dans les tumeurs cérébrales où médullaires (Cl. VINCENT,

Lowenburg); dans la carcinomatose (cité par Schaffle et Riesenberg) (47):

c) la streptomycine enfin puisque son adjonction in vitro à certains L.C.R. entraîne un retard d'hémolyse, parfois même une positivité franche.

2° La streptomycine ajoutée in vitro n'agit que sur des L.C.R. pathologiques.

3° « Il semble exister un certain rapport entre la positivité des réactions de Pandy et celle des réactions de déviation du complément en cas de tuberculose méningée ».

4° « Les réactions de Wassermann positives présentent des caractères atypiques : elles sont dissociées, l'antigène de Calmette-Massol étant beaucoup plus sensible que celui de Debains; elles sont éphémères, à éclipses; leur intensité elle-même est extrêmement variable, tous les intermédiaires étant possibles entre la positivité la plus franche constatée uniquement dans la tuberculose méningée, et le simple retard d'hémolyse apanage des réactions obtenues après adjonction de streptomycine in vitro. Ces diverses atypies confèrent à ces réactions une allure de fausse positivité ».

5 Il n'y a pas de rapport net et constant entre le taux d'albumine et des cellules du L.C.R. et le positivité des réactions de Wassermann.

Ces derniers cas envisagés tout récemment encore, nous montrent combien le B.W .à l'antigène brut présentait de déficit. Ainsi la fréquence de B.W. faussement positif dans la tuberculose méningée était à ce point élevée qu'elle a fait émettre l'idée d'une réaction quasi-pathognomonique de cette affection. Idée qui n'a d'ailleurs jamais prévalue, mais qui met en valeur le peu de spécificité que l'on pouvait attribuer, dans certains cas, aux réactions de B.W.

Ce problème quoique d'un intérêt toujours actuel semble néanmoins trouver une solution partielle et passer de plus en plus au second plan. En effet, le cas des fausses

réactions positives tend à se restreindre considérablement grâce aux nouveaux antigènes cardiolipidiques dont la spécificité élimine une bonne partie de ces fausses réactions.

## Les résultats obtenus avec les antigènes à base de cardiolipides dans les L. C. R.

La cause principale des réactions non spécifiques bien connues, survenant au cours de diagnostic sérologique de la syphilis, réside dans l'*antigène* lui-même. Beaucoup de faux résultats des réactions de fixation du complément et des réactions de floculation chez les non-syphilitiques sont imputables aux réactions non spécifiques avec des antigènes impurs. De ce point de vue le nouvel antigène « cardiolipine » de Miss Pangborn constitue sans aucun doute un grand progrès.

Israel et Pariente (14) ont démontré que son utilisation diminuait dans une large mesure le nombre des réactions faussement positives, en particulier dans le paludisme.

Vogelsang (50 et 51) fait malgré tout une légère restriction. D'après ses travaux sur la valeur comparative des antigènes bruts et des antigènes à base de cardiolipide, il ressort que le second a présenté une sensibilité inférieure au premier. La même observation aurait été faite dans un autre laboratoire scandinave (Lundback, 26). Cependant Vogelsang ajoute : « En revanche, du point de vue de la spécificité, les observations sont très nettement favorables à l'antigène à base de cardiolipine. Bien que plusieurs réactions, que l'on doit considérer comme de fausses réactions positives, aient été observées également, avec cet antigène, leur nombre a été considérablement plus réduit que dans l'épreuve de Meinicke ou dans la WaR effectuées avec l'antigène brut. C'est donc avant tout, à cause de sa spécificité que l'antigène à base de cardiolipine doit être recommandé et considéré comme un progrès important en matière de sérologie de la syphilis ».

Malgré tout, d'autres auteurs ont mis en avant la sensibilité de ce produit. Il est possible peut-être d'imputer ces variations de sensibilité selon les expérimentateurs aux techniques elles-mêmes. En effet, comme le dit Mary Pangborn, les qualités de son antigène ne peuvent pas être considérées en elles-mêmes, mais en fonction des modalités des réactions auxquelles participe cet antigène.

L'autre avantage qui le caractérise réside dans la facilité avec laquelle on prépare cardiolipide et cholestérol à l'état pur et leur constance antigénique, ce qui représente un net progrès dans la standardisation qui préoccupe tous les sérologistes. La seule difficulté émane de la fabrication d'une lécithine pure et possédant toujours la même activité. Encore que Mary Pangborn propose une méthode qui nous permet d'obtenir cette lécithine avec le maximum d'égalité dans l'activité antigénique grâce au jaune d'œuf.

Le cardiolipide peut-être utilisé dans toutes les techniques sérologiques usuelles, il s'agit simplement de déterminer et d'adapter à chaque système particulier le rapport convenable entre cardiolipide/lécithine et cholestérol.

Storck (18) et Fisher (10) expérimentent depuis deux ans l'antigène cardiolipidique et nous disent avoir obtenu de meilleurs résultats du point de vue sensibilité et spécificité qu'avec les extraits classiques de cœur de bœuf cholestérolisés ou non cholestérolisés. Sur 1.012 sujets examinés présentant des affections non syphilitiques, 98 eurent des réactions positives. Faisant la comparaison avec les antigènes bruts, ils estimèrent que malgré la sensibilité élevée de l'antigène cardiolipide, on obtient moins de réactions positives non spécifiques qu'avec les premiers.

Storck en conclu que l'amélioration de l'antigène, même lipoïdique, a rendu les réactions sérologiques nettement plus sensibles et plus spécifiques. Et l'on peut espérer que l'on pénètrera plus avant dans la spécificité en cherchant à obtenir un antigène plus pur si la réalisation en est possible

En ce qui nous concerne, le relevé de 55 observations fait dans le laboratoire de sérologie de l'Hôpital St-André à Bordeaux, ainsi que dans les services de vénérologie, de psychiâtrie et des contagieux, nous a permis de constater cette même amélioration vers la spécificité de la sensibilité que nous signalons plus haut.

L'étude de ces observations nous oblige à classer les malades en plusieurs catégories. Nous examinerons successivement :

1° les syphilis nerveuses manifestes cliniquement et dont le contexte biologique affirme une irritation méningée, qui présentent des B.W. positifs;

2° les syphilis nerveuses plus ou moins manifestes cliniquement qui présentent des B.W. négatifs. Nous sommes obligés là, de considérer ceux qui ont des examens biologiques (benjoin colloïdal, albumine, éléments) démontrant une irritation méningée et ceux chez qui ces mêmes examens restent négatifs, auquel cas on peut mettre en doute l'atteinte nerveuse, sinon du point de vue clinique, tout au moins en ce qui concerne les réactions biologiques;

3° les inflammations méningées d'une autre nature que celle proprement syphilitique, qui positive ou non, leur B.W. Cette étude portera sur quelques cas de méningite tuberculeuse.

Nous considèrerons, dans la mesure du possible, pour affirmer une atteinte nerveuse syphilitique, non seulement les réactions spécifiques de l'affection dans le L.C.R., c'est-à dire le B.W., mais aussi les autres tests biologiques qui montrent une réaction méningée.

C'est ainsi par exemple que si le contexte pathologique manque dans le L.C.R. et si le B.W. est négatif, nous éliminerons la possibilité d'atteinte nerveuse, même si le B.W. dans le sang est positif, à moins que la clinique soit évidente. Nous admettrons que les réactions spécifiques se trouvent en défaut lorsque, d'une part, la clinique, et d'au-

tre part, le L.C.R. se montreront pathologiques, alors que le B.W. reste négatif.

I. — Prenons d'abord les cas typiques de syphilis nerveuse qui présentent une correspondance absolue entre les manifestations cliniques et biologiques.

N° 1. — For..., 67 ans. — Entre à la suite d'un examen sérologique systématique. Le B. W. est fortement positif dans le sang.

L. C. R. 56,8 éléments au m/m³.
Lymphocytes 100 %
Benjoin : 1222221222221000
B.W. : Kline : + + + +
Kolmer : + + + +
V. D. R. L. : + + + +
Debains : + + + +
Réagines : Kline : 4
V. D. R. L. : 4

N° 2. — Gil... — Chancre syphilitique plusieurs années avant. Le malade présente des signes de tabès et a un B. W. fortement positif dans le sang avec un dosage de réagine = 4.

L. C. R. 7,8 éléments au mm³.
Benjoin : 01211222222100000
B.W. : Kline : +
Kolmer : + + + +
V.D.R.L. : 0
Debains : + + + +
Albumine 0,45 gr. pour 1 000

N° 3. — Jou..., 53 ans. — Présente des signes de tabès. B. W. fortement positif dans le sang avec un dosage de réagines = 4.

L. C. R. : 2,9 éléments au m/m³.
Lymphocytes 100 %
Benjoin : 0020022222200000
B. W. : Kline : + +

Kolmer : + + + +
Debains : + + + +
Albumine : 0,45 gr.

N° 4. — Abb..., 56 ans. — Présente des algies épigastriques avec examen nerveux normal. Le B. W. est positif dans le sang avec réagines = 4.

L. C. R. 1,76 éléments au m/m³
Benjoin : 2222220122220000
B. W. : Kline : + + +
Kolmer : + + + +
Réagine = Kline : 1

N° 5. — Nguyen..., 40 ans. — Chancre trois ans avant. Lésions nasales et pharyngiennes de syphilis tertiaire. Le B. W. est fortement positif dans le sang avec des réagines variant de 64 à 128.

L. C. R. : 0,88 éléments au m/m³.
Benjoin : 0000012222210000
B. W. : Kline : 0
Kolmer : + +
Albumine : 0,30 gr.

N° 6. — Bul... — Atteinte de P. G. juvénile. Le B. W. est fortement positif dans le sang.
B. W. est positif (les réactions ne sont pas détaillées).

N° 7. — Sou... — Entre à l'hôpital de Château-Picon avec une P.G. typique.

L. C. R. : Benjoin : 122222222000000
B. W. : Kline : + + +
Kolmer : + + + +
Réagines : Kline : 4
V.D.R.L. : + +
Kolmer : 2

N° 8. — San... — P. G. ayant évolué rapidement vers la cachexie et le gâtisme, suivie de mort.

L. C. R.
B. W. : Kline : + +
Kolmer : +
V.D.R.L.: + +
Réagines : Kline : 1
Kolmer : 1

N° 9. — Pej.... — P. G. juvénile héréditaire qui a présenté une guérison clinique après le traitement. Malgré tout, les réactions spécifiques dans le L.C.R. continuent à être positives :

L. C. R. : Benjoin : 2222222200000000
B. W. : Kline : + + +
Kolmer : + + +
V. D. R. L.: + +
Réagines : Kline = 1

N° 10. — Peg... — Hospitalisée à l'hôpital psychiatrique de Château-Picon pour P.G.

L. C. R.
B. W. : Kline : + + + +
Kolmer : + + + +
V.D.R.L. : + + + +
Debains : + + + +

N° 11. — Mau... — Présente des signes de P, G.
L. C. R. : 31,4 éléments au m/m³.
Lymphocytes : 98 %.
Polynucléaires : 2 %.
Benjoin : 0122121222200000
B. W. : Kline : + + + +
Kolmer : + + + +
V. D. R. L. : + + + +
Debains : + + + +
Albumine : 0,70 gr.

N° 12. — Dar... — A la suite d'un tabès traité, les réactions montrent :

L. C. R. : 5 éléments au m/m³.
Lymphocytes : 100 %.
Benjoin : 0110122221000000
B. W. : Kline : + + + +
Kolmer : + + + +
V. D. R. L. : + + + +
Debains : + + + +
Albumine : 0,35 gr.

N° 13. — Lab... — L'observation montre des signes de tabès.
L. C. R. : 1 élément au m/m³.
Lymphocytes : 100 %.
Benjoin : 0000022222000000.
B. W. : Kline : 0
Kolmer : + + + +
V.D.R.L. : 0
Debains : + + + +
Albumine : 0,40 gr.

N° 14. — Aur... — Présente des signes certains de tabès.
L. C. R. : 0,4 éléments au m/m³.
Lymphocytes : 100 %.
B. W. : Kline : 0
Kolmer : + + + +
V.D.R.L. : 0
Debains : + + + +
Réagines : Kline : 0.
Kolmer : 1.
Albumine : 0,20 gr.

N° 15. — Ber... — Syphilis sérologique ancienne mal traitée.
L. C. R. : 2,7 éléments au m/m³.
Lymphocytes : 100 %.
Benjoin : 1121222221000000
B. W. : Kline : + + + +
Kolmer : + + + +

V.D.R.L. : + + +
Debains : + + + +
Réagines : Kline : 8.
Kolmer : 64.
Albumine : 0,50 gr.

N° 16. — Mal... :
L. C. R. : 4,2 éléments au m/m³.
Lymphocytes :
Hématies : 200 m/m³.
Benjoin : 0122221222210000
B. W. : Kline : + + + +
Kolmer : + + + +
V. D. R. L. : + + + +
Debains : + + + +
Réagine : Kline : 4.
Albumine : 0,70 gr.

N° 17. — Rob... — Entre avec les symtômes de tabès.
L. C. R. : 1 élément au m/m³.
Lymphocytes : 100 %.
Benjoin : 0000122210000000
B. W. : Kline : 0
Kolmer : + + +
V.D.R.L. : 0
Debains : + + +
Réagines : Kline : 0.
Kolmer : 1.
Albumine : 0,30 gr.

N° 18. — Ros... — Présente un tableau de tabès.
L. C. R. : 1,9 éléments.
Lymphocytes : 100 %.
Benjoin : 0000022221000000
B. W. : Kline : 0
Kolmer : + + + +
V.D.R.L. : 0
Debains : + + + +
Albumine : 0,35 gr.

N° 19. — Moh..., 46 ans. — Hospitalisation à la suite d'une sérologie fortement positive. L'examen montre des signes de tabès.

L. C. R. : 37,4 éléments au m/m³.
Lymphocytes : 100 %.
B. W. : Kline : + + + +
Kolmer : + + + +
V.D.R.L. : + + +
Réagines : Kline : 8.
Kolmer : 8.
Albumine : 0,65.

N° 20. — Mav... — Présente un complexe clinique de méningite tuberculeuse et syphilis nerveuse caractérisé autant par la clinique que par le laboratoire.

L. C. R. : 106 éléments au m/m³.
Lymphocytes : 90 %.
Polynucléaires altérés : 3 %.
Cellules endothéliales : 7 %.
Benjoin : 222100000000122
B. W. : Kline : + + + +

II. — Examinons à présent les cas où le B.W. se trouve négatif. Nous considèrerons deux catégories de résultats :

1° Les B.W. sont négatifs ainsi que les autres tests pratiqués dans le L.C.R. en vue de détecter une atteinte méningée. Nous pouvons considérer là, que, bien que les réactions spécifiques soient positives dans le sang, l'atteinte nerveuse est à rejeter et que la sensibilité du B.W. pratiqué dans le L.C.R. n'est pas en défaut.

En effet, sur 22 *observations* relevées, nous constatons que la clinique ne met pas en cause de signes bien différenciés de syphilis nerveuse et que l'examen du L.C.R. a été fait plutôt systématiquement qu'afin d'objectiver un diagnostic clinique. D'autre part, nous relevons que pour tous :

— la quantité des éléments ne dépasse pas 1 à 2;

— le benjoin colloïdal est dans les limites de la normale;

— l'albumine varie de 0,20 gr. à 0,30 gr.

Donc, pas plus la clinique que le contexte biologique n'est en faveur d'une syphilis nerveuse.

2° La deuxième catégorie des cas, par contre, met en cause la sensibilité des nouveaux antigènes. Nous relevons *trois observations* où, bien que la clinique et le benjoin colloïdal plaident en faveur d'une syphilis nerveuse, le B.W. reste négatif.

N° 43 - Dan .. Il s'agit d'une malade de l'Hôpital Psychiatrique qui est atteinte d'une paralysie générale cliniquement certaine avec démence, gâtisme, dysarthrie, tremblements des doigts, de la langue, des lèvres et déformation pupillaire. Le BW pratiqué dans le sang est demeuré positif avec :

Debains : + + + +
Kolmer : + + + +
V.D.R.L. : négative
Kline : douteuse

Par contre, les réactions pratiquées dans le L.C.R. restent négatives aux réactions de Kline, Kolmer, V.D.R.L., Debains.

N° 44. — Bal... Hospitalisée au même endroit, présente elle aussi des signes de paralysie générale manifeste. Son B.W. dans le sang est fortement positif.

L. C. R. : 2 éléments au $m/m^3$.
Benjoin : 1220022200000000
B. W. : Kline : 0
Kolmer : 0
Albumine : 0,25 gr.

N° 45. — Day... — De l'hôpital psychiatrique, interné pour paralysie générale. L'examen du L.C.R. montre :

Benjoin : 1111222000000000

B. W. négatif aux 4 réactions de Kline, Kolmer, V.D.R.L., Debains.

Cependant, l'observation signale que le B. W. a été positif autrefois et qu'il a été négativé à la suite d'un traitement par pénicilline, choc thermique, stovarsol. Depuis, malgré la persistance des troubles mentaux, le B.W. dans le L.C.R. reste négatif. Il peut donc s'agir ici d'une « guérison sérologique ».

III. — Si nous passons à présent à l'examen de quelques cas d'inflammation méningée, nous constatons que les résultats nous donnent satisfaction quant à la spécificité des réactions. Nous avons cherché à rassembler quelques observations de méningite tuberculeuse pour constater si à présent, comme l'indiquait le travail déjà cité de JANBON, MOUSTARDIER, BERTRAND et SALVAING, le pourcentage des fausses réactions positives était aussi élevé actuellement. Nous n'avons pas procédé comme eux à une expérimentation in vitro malheureusement, nous avons seulement tester des L.C.R. de malades atteints de méningite tuberculeuse et traités à la streptomycine. Nous avons ainsi recueilli 10 *cas* chez lesquels le B.W. a été pratiqué. Il s'agissait dans tous les cas de méningite tuberculeuse cliniquement et bactériologiquement prouvée.

Sur les 10 malades, 9 *eurent des B.W. négatifs.* Un seul a présenté une réaction positive et dans les conditions suivantes :

N° 55. — Col.., — Soigné à l'Hôpital militaire Robert-Picqué de Bordeaux. Il a été pratiqué chez ce malade plusieurs examens du L.C.R. en vue de mettre en évidence une positivité aux réactions spécifiques. Trois examens successifs se sont révélés négatifs alors que le quatrième donnait lieu à une floculation manifeste à la réaction de Kline. Ce en quoi nous rejoignons en partie les conclusions de JANBON, MOUSTARDIER, BERTRAND et SALVAING lorsqu'ils nous disent que ces réactions sont « éphémères et à éclipses ».

En résumé, on peut dire que sur 55 examens effectués en

vue de mettre en valeur la spécificité et la sensibilité des nouveaux antigènes cardiolipidiques, ceux-ci ne se sont trouvés pris en défaut que 4 fois, soit dans 7,2 *pour* 100 *des cas.*

# CONCLUSIONS

En définitive que peut-on attendre des réactions spécifiques dans le L.C.R. avec l'antigène cardiolipide-lécithine-cholestérol. Ce qu'il ressort de différentes études et de notre statistique, nous permet de dire que leur emploi nous apporte trois avantages certains :

1° Plus grande sensibilité;

2° Meilleure spécificité;

3° Possibilité de tests quantitatifs dans le L.C.R.

Pour ce qui est de la *sensibilité* la question a été controversée par certains (Vogelsang, Lundback). Néanmoins, d'autres auteurs, en particulier en Amérique, puis Storck et Fisher, en Suisse, ont affirmé que la sensibilité était supérieure à celle des antigènes bruts. Dans nos observations, la sensibilité, à part trois cas dont l'un est sujet à discussion, nous a paru satisfaisante dans l'ensemble.

La *spécificité* de ces antigènes, par contre, est admise par tous. Même Vogelsang qui émet quelques restrictions quant à leur sensibilité, leur accorde sa préférence en matière de spécificité. Toutes les études entreprises dans ce sens par Pangborn, puis par Rein et Bossak, Rein et Kent ainsi que par Kline ont affirmé leur grande spécificité. En ce qui nous concerne la spécificité s'est montrée presque totale à l'exception d'un seul cas de tuberculose méningée où après répétition des réactions il s'est trouvé une positivité dans le L.C.R.

L'avantage de *réactions quantitatives* dans le L.C.R. ne se discute pas et ne donne pas lieu à une statistique. Au-

trefois la concentration des albumines était obligatoire pour pratiquer le B.W. alors qu'à présent, non seulement, elle n'est plus nécessaire, mais encore, on peut procéder à des dilutions progressives. La facilité avec laquelle ces réactions peuvent être entreprises grâce à ces nouveaux antigènes, nous permet d'en tirer un bénéfice clinique certain. Par le dosage répété des réagines, il peut nous faire éliminer un diagnostic clinique hâtif à la suite d'une réaction douteuse, dont la sanction thérapeutique est grave. De même nous pouvons suivre l'évolution de la maladie à la suite du traitement sans avoir pour cela à retirer des quantités considérables de liquide, ou à répéter les ponctions lombaires, puisque nous n'avons plus besoin de concentrer ce liquide. Et cette question de quantité peut se poser lorsque l'on doit effectuer plusieurs recherches : cytologiques, chimiques, biologiques, et, au besoin la culture.

Donc l'antigène cardiolipidique semble réunir un faisceau d'avantages qui lui ont déjà fait donner droit de cité, pour les réactions effectuées dans le sérum et qui leur donne la même valeur pour les recherches dans le L.C.R. Cependant, il convient de signaler que la sensibilité et la spécificité de ces nouveaux tests dépendent essentiellement du type de la réaction et de la composition de l'antigène employé. Il faut donc se méfier d'une technique peu rigoureuse et d'un mélange cardiolipide - lécithine - cholestérol non adapté. Le produit n'est pas tout, il faut le façonner à une réaction précise. C'est le mérite de quelques savants tels que : Mary Pangborn, Mrs et Mr. Maltaner, Faure, Kline, etc..., d'avoir mis au point des compositions bien définies afin d'obtenir les résultats les plus sensibles et les plus spécifiques.

Cependant, il est illusoire de penser que la valeur d'une réaction est basée uniquement sur le seul antigène. S'il nous a été possible d'atteindre des niveaux très satisfaisants de sensibilité et de spécificité, il ne semble pas ce-

pendant y avoir de raison de supposer que toutes les réactions non spécifiques soient dues à des caractéristiques de l'antigène, et l'on ne doit donc pas s'attendre à ce que l'emploi d'antigènes à base de cardiolipide résolve tous les problèmes posés.

---

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Pour le Doyen :
*L'Assesseur,*
L. CHELLE.

Vu, bon à imprimer :
*Le Président,*
P. JOULIA.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 1er Juin 1951.
*Le Recteur,*
E. DELAGE.

# BIBLIOGRAPHIE


1. Arnold (R.C.) Mahoney (J.F.). — A Symposium on current progress in the Study of venereal disease, *United Stades Public Health Service*, 1949, 207.
2. Brown (R.). — *J. Bact.*, 1944, 47, 581.
   — *J. Immunol.*, 1946, 52, 17.
   — *J. Immunol.*, 1946, 53, 171.
   — *Amer. J. Syph.*, 1947, 31, 304.
3. Cordier (P.) et Sexe (H.). — *Rev. Fr. Ser. et Chim.*, 1949, 5, 107
4. Eagle (H.) — *The laboratory Diagnosis of Syphilis*, St-Louis 1937.
5. Faure (M.). — *Soc. Chim. Biol.*, 1948, 30, 533.
6. — *Soc Chim. Biol.*, 1949, 31, 1362.
7. —. *Ann. Inst. Pasteur*, 1949, 76, 465.
8. — *Rapports du colloque international sur la syphilis*, sept.-oct. 1950, O.M.S. Nations Unies.
9. Faure (M.) et Coulon (M.S.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1948 30, 533.
10. Fischer (E.) et Storck (H.). — *Arch. f. Derm. und Syph.*, 1949, 191, 417.
11. Harris (A.) et Portnoy (J.). — *Ven. Dis. Inform.*, 1944, 23, 353.
12. Harris (A.), Rosenberg (A.A.), Delvecchio (E.). — *Ven. Dis.*
13. Harris (A.), Rosenberg (A.A.), Riedel (L.M.). — *Ven. Dis. Inform.*, 1946, 27, 169.
14. Israel (R.) et Pariente (P.). — *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1949, 65, 121.

14 bis. Janbon (M.)., Mcustardier (G.), Bertrand (L.), Salvaing (J.). — *Sem. des Hôp.*, 1951, 9, 381.

15. Joulia (P.) et Pautrizel (R.). — *Sem. des Hôp.*, 1951, 46, 2004.
16. Jaulmes, Jude, Querandal des Essarts. — *Pratique du laboratoire*, Masson, Paris, 1951.

17. Kahn (R.L.) et Mac Dermoth (E.B.). — *J. Lab. and Clin. Med.*, 1938, 33, 1220.
18. Kent (J.F.), Boyd (H.M.) and Sanders (R.W.). — *Bull. U.S. Army Med. Dept*, 1948, 8, 284-293.
19. Kent (J.F.) Culwell (W.B.) Coatney (G.R.) Cooper (W.C.) — *J. Lab. Clin. Med.*, 1948, 33, 747-52.
20. Kline (B.S.). — *Am. J. Clin. Path.*, 1946, 116, 68.
21. Kline (B.S.). — *Amer. Soc. Clin. Lab. Tech.*, 1947, 1, 11.
22. Kline (B.S.) — *A Symposicem on Current Progess in the Study of Venereal Disease. United Stade Public Health Service* 1949, 209.
23. Kolmer (J.A.) et Lynch (E.R.) — *J. Ven. Dis. Inf.* 1948, 29, 166.
24. Levine (B.), Kline (B.S.), Suessenguth (H.). — *Ann. J. Clin. Path.*, 1948, 18, 212
25. Lewin (W.). — *Rev. Fr. de Ser. et Chim.*, 1949, 5, 88.
26. Lundback (H.). — *Nord Médecin.*, 1949, 42, 1826.
27. Mac Dearman (S.C.) et Cottrel (J.E.). — *Amer. J. Clin. Path.*, 1949, 19, 156.
28. Malcolm (M.M.). — *Pub. Health. J.*, 1927, 18, 115.
29. Maltaner (E.) et Maltaner (F.). — *J. Immunol.*, 1945, 51, 195.
30. Moore (J.E.). — *Jour. Ven. Disease Inform.*, 1949, Supp. 23, 37.
31. Pagliari (M.). — *Case Po iclinico.*, 1929, 36, 1136-1138.
32. Pangborn (M.C.). — *J. Biol. Chem.*, 1941, 143 247.
33. — *J. Biol. Chem.*, 1941, 137,545.
34. — *Proc. Soc. Exp. Biol. et Med.*, 1941, 48, 484.
35. — *J. Biol. Chem.*, 1944, 153, 343.
36. — *J. Biol. Chem.*, 1947, 168, 351-361.
37. — *Rapports du Colloque international sur la syphilis* (sept.-oct. 1950), O.M.S. Nations Unies.
38. Pautrizel (R.). — *Rapports aux journées nationales de Dermatologie et de Prophylaxie antivénérienne de Bordeaux*, 25-26 mai 1950.
38 bis. Pautrizel (R.). — *Cours d'immunologie générale et de sérologie* ,1951 Institut Pasteur.
39. Pilotti. — *Policlinico*, 1927, 34, 1535
40. Podesta (G.B.) — *Case Policlinico*, 1927, 34, 352.
41. Rein (C.R.) and Bossak (H.N.) — *Am. J. Syph. Gonor and Ven. Dis.*, 1946, 30, 40.
42. Rein (C.R.) and Kent (J.F.) — *J. Amer. Med. Assoc.*, 1947. 133, 1001-1003.
43. Rein (C.R.). — *Colloque International sur la syphilis* (sept-oct.

1950), O.M.S. Nations Unies.

44. Rice (F.A.H.) and Osler (A.G.) — *Fédérat. Proc.*, 1950, 9, 390
45. Rieder (R.V.), Hoekenga (M.T.) et Buerk (M.S.) — *In Syph.*, 1949, 45.
46. Rizzo (C.). — *Riv. di patol. Nerv. e Ment.*, 1947, 68, 49-57.
47. Schaffle (K.) et Riesenberg (M.). — *Am. Journal of the Med. Sciences*, 1920, 178, 632-637.
48. Storck (H.). — *Rapports du Colloque International sur la Syphilis* (sept-oct., 1950) O.M.S. Nations Unies.
49. Vogelsang (Th.). — *Sero-diagnostic de la Syphilis*, Bergen 1940
50. — *Acta path. et microb. scand.*, 1948, 25, 167.
51. — *Rapports du Colloque international sur la Syphilis* (sept.-oct. 1950). O.M.S. Nations Unies.
52. Zadek. — *Münch. Med. Wochschr.*, 1918, 1435.
53. Zange (J.). — *Zeitsche. J. Halsnasen. u Ohrenheilk*, 1927, 17, 235